



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



ORIGINALES

Artículo bilingüe: inglés/español

Efectividad y análisis farmacoeconómico del tratamiento del asma grave con omalizumab en la práctica clínica

Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice

Eva Martínez-Moragón¹, María Climent¹, Eusebi Chiner², Cleofé Fernández-Aracil³, Fernando Sánchez-Toril⁴, Inmaculada Lluch-Tortajada⁵; en representación del Grupo de trabajo del estudio Impacto Farmacoeconómico del Uso de Omalizumab (Anexo 1)

¹Servicio de Neumología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia. España. ²Servicio de Neumología, Hospital San Joan, Alicante. España. ³Servicio de Neumología, Hospital General de Alicante, Alicante. España. ⁴Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. España. ⁵Servicio de Neumología, Hospital de La Ribera, Valencia. España.

Autor para correspondencia

Eva Martínez-Moragón
Servicio de Neumología
Hospital Universitario Doctor Peset
Avda. Gaspar Aguilar, 90, 46017, Valencia

Correo electrónico:
evamartinezmoragon@gmail.com

Recibido el 12 de noviembre de 2018;
aceptado el 4 de enero de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11167

Cómo citar este trabajo

Martínez-Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, Lluch-Tortajada I; en representación del Grupo de trabajo del estudio Impacto Farmacoeconómico del Uso de Omalizumab. Efectividad y análisis farmacoeconómico del tratamiento del asma grave con omalizumab en la práctica clínica. Farm Hosp. 2019;43(3):101-109.

Resumen

Objetivo: Evaluar el gasto sociosanitario tras la incorporación de omalizumab al tratamiento estándar en el control del asma grave, así como analizar su efectividad, en condiciones de práctica clínica.

Método: Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico realizado en 12 servicios de neumología de la Comunidad Valenciana. Se analizaron datos de 186 pacientes. Se compararon resultados del año previo y los cinco años posteriores a la incorporación de omalizumab. La efectividad se calculó a partir del incremento de tres puntos en el Asthma Control Test y la reducción del número de exacerbaciones anuales. La utilidad se calculó mediante el número de años de vida ajustados por calidad. En la evaluación económica se incluyeron costes directos e indirectos. Los resultados se expresaron en términos de relación coste-efectividad incremental y relación coste-utilidad incremental.

Resultados: Se detectaron mejoras significativas en la función pulmonar, el control del asma, la calidad de vida y el número de años de

Abstract

Objective: To assess socio-sanitary expenditure after the addition of omalizumab to standard treatment in the control of severe asthma and to analyse its effectiveness under standard clinical practice.

Method: Observational retrospective multicentre study conducted in 12 pneumology services in the Valencian Community, Spain. Data from 186 patients were analysed. Results of the year before and after the addition of omalizumab were compared. Effectiveness was calculated based on a 3-point increase in the Asthma Control Test and a reduction in the number of annual exacerbations. Utility was calculated by the number of quality adjusted life years. The economic assessment included both direct and indirect costs and results were expressed in terms of incremental cost-effectiveness and incremental cost-utility ratio.

Results: Significant improvements were found in lung function, asthma control, quality of life, and quality adjusted life years between the year before and after the introduction of omalizumab. Taking into account direct and

PALABRAS CLAVE

Análisis coste-beneficio; Asma; Calidad de vida; Costes en salud; Omalizumab.

KEYWORDS

Asthma; Cost-benefit analysis; Health care costs; Omalizumab; Quality of life.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

vida ajustados por calidad, entre el año anterior y el posterior al inicio de omalizumab. Teniendo en cuenta los costes directos e indirectos, la relación coste-efectividad incremental por exacerbación evitada fue de 1.789,28 € (intervalo de confianza 95%: 1.019,13-3.038,12) y de 4.569,38 € (intervalo de confianza 95%: 3.442,86-6.075,05) por incremento de tres puntos en el Asthma Control Test. La relación coste-utilidad incremental por número de años de vida ajustados por calidad ganada fue de 50.239,98 € (intervalo de confianza 95%: 37.209,88-68.923,84).

Conclusiones: La introducción de omalizumab en el tratamiento del asma grave es efectiva en condiciones de práctica clínica. Disminuye los costes directos e indirectos y proporciona mejoras significativas en el estado de salud de los pacientes.

Introducción

Los pacientes con asma grave persistente constituyen sólo un 5-10% de la población de asmáticos. Sin embargo, la mayor morbilidad global y afectación de la calidad de vida y los mayores costes provienen de estos pacientes¹. La problemática del asma grave refractaria al tratamiento o de tratamiento difícil ha sido abordada en las guías de práctica clínica (*Global Initiative for Treatment of Asthma* [GINA] y Guía Española para el Manejo del Asma [GEMA])^{2,3}, pero continúa existiendo un porcentaje notable de pacientes mal controlados, infratratados y con seguimiento inadecuado, lo que indica un cumplimiento deficiente de las guías y recomendaciones de expertos⁴. Todo ello conforma la realidad actual del asma como un problema de salud pública a nivel mundial, con una magnitud y prevalencia crecientes^{2,3}.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE que previene y reduce la liberación de mediadores proinflamatorios, indicado como modalidad terapéutica adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente refractaria al tratamiento habitual. En la última década se ha demostrado que omalizumab es eficaz y bien tolerado en el tratamiento del asma moderada a grave, tanto en ensayos clínicos controlados como en estudios de la "vida real", especialmente en la reducción de las tasas de exacerbación y el uso de corticosteroides inhalados^{5,7}. A diferencia de la sólida evidencia existente sobre la eficacia y perfil de seguridad de omalizumab en el tratamiento del asma, la información relativa al coste-efectividad del uso del fármaco es limitada y los resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis poco concluyentes^{8,9}.

En España, únicamente se han publicado dos estudios de coste-efectividad del tratamiento de asma grave con omalizumab^{10,11}. Dichos estudios se efectuaron en muestras reducidas de pacientes, 47 tratados en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga¹⁰ y 86 en el Servicio de Neumología del Hospital Clínic de Barcelona¹¹. En ambos trabajos, el tratamiento con omalizumab fue coste-efectivo en términos de reducción del coste-efectividad incremental (RCEI) por exacerbaciones prevenidas y aumento de 3 puntos en el *Asthma Control Test* (ACT). Con el fin de confirmar estos hallazgos en una muestra más extensa de pacientes, se diseñó un estudio en 12 servicios de neumología de la Comunidad Valenciana. El objetivo del mismo fue evaluar la efectividad del tratamiento con omalizumab en pacientes con asma grave, su impacto en la calidad de vida y el beneficio obtenido en términos de reducción de costes directos e indirectos en condiciones habituales de práctica clínica.

Métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico realizado en condiciones de práctica clínica habitual en 12 servicios de neumología de la Comunidad Valenciana. Se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas en los centros participantes desde el año 2006 (inicio de la comercialización de omalizumab en España) hasta abril de 2014. El estudio incluyó a todos los pacientes atendidos en las consultas externas de neumología de los centros participantes que cumplieron con los siguientes criterios de elegibilidad: 18 años o más, diagnosticados de asma grave^{2,3} (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA), y en tratamiento con omalizumab como terapia añadida al tratamiento estándar durante al menos un año en el momento de su inclusión.

indirect costs, the incremental cost-effectiveness for each avoided exacerbation was € 1,789.28 (95% CI: € 1,019.13-3,038.12) and € 4,569.38 (95% CI: 3,442.86-6,075.05) per 3-point increase in the Asthma Control Test score. The incremental cost-utility ratio per quality adjusted life years gained was € 50,239.98 (95% CI: 37,209.88-68,923.84).

Conclusions: The addition of omalizumab to the treatment regime of patients with severe asthma is effective under standard clinical practice, decreases direct and indirect costs, and provides significant improvements in the health status of patients.

Se recogieron datos clínicos, de tratamiento, del uso de recursos sanitarios y del absentismo laboral de los pacientes correspondientes al año previo a la adición de omalizumab (periodo preomalizumab) y de los años posteriores al inicio de dicho tratamiento (periodos postomalizumab). Si bien todos los pacientes incluidos en el estudio disponían de datos referidos al primer año de tratamiento con omalizumab por ser criterio de elegibilidad, para el resto de los periodos postomalizumab (años 2-5) la disponibilidad de éstos fue menor.

Se realizó una evaluación de la efectividad del tratamiento y del uso de recursos y calidad de vida por cada año de tratamiento con omalizumab, se escogieron periodos de un año para evitar cualquier potencial sesgo estacional.

El estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de Buenas Prácticas Clínicas y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Doctor Peset.

Medida de efectividad, recursos y calidad de vida

Los indicadores de efectividad utilizados para comparar los periodos preomalizumab y postomalizumab fueron: el número de exacerbaciones debidas a asma, la puntuación del ACT¹² y la evaluación del estado clínico del asma por parte del médico (escala *Global Evaluation of Treatment Effectiveness* [GETE])¹³. La exacerbación se definió como el aumento de la sintomatología que requirió tratamiento de recuperación con corticoides sistémicos. El total de exacerbaciones se calculó como el sumatorio de los ciclos de prednisona, número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios debidos a asma.

Los recursos contabilizados en la evaluación de costes directos fueron: a) número de visitas no programadas debidas a exacerbaciones del asma (hospitalarias y en atención primaria [AP]); b) número de visitas a urgencias motivadas por exacerbaciones del asma (hospitalarias y en AP); c) número de hospitalizaciones debidas a exacerbaciones del asma; d) días de ingreso hospitalario, y e) dosis, pauta y duración de los tratamientos.

El impacto de omalizumab en la calidad de vida de los pacientes se evaluó mediante los cuestionarios *Asthma Quality of Life Questionnaire* (MiniAQLQ) y el *European Quality of Life-5 dimensions* (EQ-5D-3L).

Cálculo de los costes directos e indirectos

El impacto económico por la adición de omalizumab al tratamiento del asma grave se realizó considerando los costes directos (uso de recursos sanitarios y farmacológicos) y los indirectos (impacto de la enfermedad en la productividad laboral)¹⁴. El coste total del tratamiento farmacológico para cada paciente se estimó a partir de la dosis, la pauta, la duración de cada tratamiento y el coste unitario asociado. Se utilizaron los costes unitarios de los tratamientos publicados en la web del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, aplicando la deducción del Real Decreto-Ley 8/2010 (RDL 8/2010) sobre el precio de venta al público sin IVA para los tratamientos de dispensación ambulatoria y la correspondiente deducción del RDL 8/2010 sobre el precio de venta del laboratorio para los medicamentos de dispensación hospitalaria. El coste de omalizumab se calculó aplicando la deducción del RDL del 7,5% sobre el precio de venta del laboratorio. Dado que la administración de omalizumab se realiza en el centro hospitalario, a cada administración de omalizumab se le añadió el coste de una visita de enfermería mensual, para aquellos pacientes que recibieron una dosis al mes, y de dos visitas de enfermería mensuales cuan-

do la administración fue quincenal. Los costes anuales del uso de recursos se calcularon multiplicando las unidades naturales de los recursos utilizados al cabo de un año por el coste unitario asociado. Los precios unitarios de los recursos se obtuvieron de la base de datos eSalud¹⁵. La aproximación a los costes indirectos se realizó en base al método del capital humano, considerando que el salario refleja la productividad del trabajador¹⁴. Se consideraron los días que el paciente no pudo ir a trabajar debido al asma (absentismo) y se multiplicaron por el coste salarial diario específico por sexo y edad. Los costes salariales procedieron de los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, obtenidos a partir de la Encuesta de Estructura Anual Salarial 2013. Todos los costes se expresaron en euros del año 2015.

Análisis del coste-efectividad

Para comparar el impacto de omalizumab en términos de costes y resultados clínicos se realizó un análisis de coste-efectividad. Se calculó la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) comparando los costes y la efectividad de los periodos preomalizumab y postomalizumab en términos de exacerbación debida al asma evitada e incremento de 3 puntos en el ACT.

Análisis del coste-utilidad

Para medir los eventuales beneficios en salud del tratamiento en años de vida ajustados por calidad (AVAC) se realizó un análisis de coste-utilidad. Se calculó la ratio coste-utilidad incremental (RCUI) en términos de incremento de AVAC.

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo se calcularon frecuencias y porcentajes en el caso de las variables categóricas, y la media y desviación estándar o la mediana más el rango intercuartílico para las variables cuantitativas.

El análisis estadístico principal se basó en una comparación de los resultados clínicos y del uso de recursos entre los periodos preomalizumab y postomalizumab, en el que cada año se comparó con el año inmediatamente anterior. Se realizaron análisis descriptivos bivariantes de todas las variables del estudio y contrastes bivariantes paramétricos o no paramétricos, en función de la aplicabilidad (comparaciones de medias [prueba t, suma de rangos de Wilcoxon], tablas de contingencia [prueba χ^2 , prueba exacta de Fisher, prueba de McNemar] y correlaciones [Pearson, tau de Kendall, rho de Spearman]). Siempre que fue posible, las pruebas estadísticas

empleadas tuvieron en cuenta las observaciones pareadas (con datos preomalizumab y postomalizumab para todos los pacientes), ganando así potencia estadística. Se estableció un nivel de significación del 5% en todos los análisis. Los resultados de las estimaciones de los RCEI/RCUI se acompañaron del intervalo de confianza del 95% (IC 95%), que se obtuvo mediante la técnica *bootstrap*. Se utilizó el paquete estadístico R versión 3.1.2.

Resultados

En el estudio se incluyeron 186 pacientes elegibles. El 62,4% fueron varones y la edad media fue de 50,5 años (IC 95%: 48,2-52,7). El 8,1% de los pacientes eran fumadores activos y el 15,1% exfumadores. La mediana del tiempo desde que se diagnosticó el asma hasta que se inició el tratamiento con omalizumab fue de 15 años (rango intercuartílico 6-24). Las principales comorbilidades fueron rinitis, poliposis nasal y la alergia respiratoria, que fueron presentadas por el 60%, 30,5% y 59,2% de los pacientes, respectivamente.

Efectividad

La adición de omalizumab al tratamiento estándar durante el primer año de tratamiento originó un cambio de puntuación en el ACT de 12,75 puntos (IC 95%: 11,96-13,54) en el periodo preomalizumab a 19,35 puntos (IC 95%: 18,48-20,22) en el periodo postomalizumab ($p < 0,001$); el porcentaje de pacientes mal controlados disminuyó de 72,38% a 18,33% ($p < 0,001$), según puntuación del ACT. El tratamiento con omalizumab produjo un descenso estadísticamente significativo en el número de exacerbaciones anuales (7,52 [IC 95%: 6,45-8,59] versus 2,28 [IC 95%: 1,71-2,85]; $p < 0,001$). Según la escala GETE, un 71,9% de los pacientes tuvieron una respuesta mejor o mucho mejor con omalizumab. Se observó un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,001$) de los parámetros espirométricos capacidad vital forzada (FVC) (80,96% [IC 95%: 78,16-83,75] versus 87,68% [IC 95%: 84,95-90,41]), volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) postbroncodilatador (67,29% [IC 95%: 64,15-70,42] versus 75,23% [IC 95%: 72,30-78,16]) y FEV1/FVC (64,42% [IC 95%: 62,35-66,50] versus 67,10% [IC 95%: 65,01-69,20]). Resultados similares a los del primer año con omalizumab se obtuvieron en los siguientes cuatro años (Tabla 1). Por otro lado, según la percepción del paciente, tras el primer año de tratamiento con omalizumab, la evolución del asma fue mejor o mucho mejor (83,9%), y el porcentaje de pacientes con control pobre o malo de la rinitis disminuyó del 35,48% al 2,15% ($p < 0,001$).

Tabla 1. Variables clínicas, efectividad y uso de recursos en los periodos preomalizumab y postomalizumab

Variables	Periodo preomalizumab (n = 186)	Periodo postomalizumab				
		Año 1 (n = 186)	Año 2 (n = 114)	Año 3 (n = 73)	Año 4 (n = 55)	Año 5 (n = 30)
CLÍNICAS	Media (IC 95%)	Media (IC 95%) p ^a valor	Media (IC 95%) p ^a valor	Media (IC 95%) p ^a valor	Media (IC 95%) p ^a valor	Media (IC 95%) p ^a valor
FEV1 postbroncodilatador [%] ^f	67,29 (64,15-70,42)	75,23 (72,30-78,16) p < 0,001	76,32 (72,51-80,13) p = 0,65	73,94 (68,93-78,95) p = 0,48	77,37 (71,90-82,84) p = 0,31	75,69 (67,17-84,21) p = 0,63
FVC [%]	80,96 (78,16-83,75)	87,68 (84,95-90,41) p < 0,001	89,09 (85,51-92,66) p = 0,66	85,78 (80,98-90,57) p = 0,22	86,91 (81,65-92,16) p = 0,38	87,38 (79,30-95,46) p = 0,77
FEV1/FVC [%]	64,42 (62,35-66,50)	67,10 (65,01-69,20) p < 0,001	68,09 (65,59-70,59) p = 0,73	66,94 (63,97-69,92) p = 0,57	70,02 (66,41-73,63) p = 0,22	67,10 (62,08-72,13) p = 0,41
FeNO [ppb]	41,92 (26,03-57,81)	25,41 (17,43-33,38) p = 0,001	23,60 (11,39-35,81) p = 0,39	22,00 (9,58-34,42) p = 0,93	14,86 (5,28-24,44) p = 0,59	14,00 (3,39-24,61) p = 0,89
IgE [UI/ml]	400,73 (333,94-467,52)	558,42 (471,98-644,87) p < 0,001	509,82 (396,23-623,42) p = 0,55	501,93 (367,16-636,69) p = 0,92	448,66 (305,98-591,34) p = 0,41	539,24 (329,46-749,02) p = 0,34
Eosinófilos [células/ μ l]	424,90 (365,20-484,60)	348,63 (302,70-394,56) p = 0,009	388,33 (320,71-455,95) p = 0,44	366,89 (298,47-435,32) p = 0,94	391,74 (314,81-468,67) p = 0,62	390,88 (290,82-490,94) p = 0,94

Tabla 1 (cont.). Variables clínicas, efectividad y uso de recursos en los periodos preomalizumab y postomalizumab

Variables	Periodo preomalizumab (n = 186)	Periodo postomalizumab				
		Año 1 (n = 186)	Año 2 (n = 114)	Año 3 (n = 73)	Año 4 (n = 55)	Año 5 (n = 30)
N.º de exacerbaciones anuales (con o sin visita a urgencia u hospitalización) ^a	7,52 (6,45-8,59)	2,28 (1,71-2,85) p < 0,001	1,37 (0,97-1,76) p = 0,03	1,18 (0,68-1,68) p = 0,36	0,89 (0,52-1,26) p = 0,96	0,97 (0,31-1,62) p = 0,73
N.º de exacerbaciones (sin visita a urgencias ni hospitalización) ^b	4,06 (3,26-4,87)	1,16 (0,89-1,42) p < 0,001	0,82 (0,57-1,06) p = 0,07	0,73 (0,42-1,04) p = 0,50	0,60 (0,36-0,84) p = 0,87	0,63 (0,22-1,04) p = 0,83
EFFECTIVIDAD		n (%) p ^c valor	n (%) p ^c valor	n (%) p ^c valor	n (%) p ^c valor	n (%) p ^c valor
GETE		1 (0,54)	1 (0,88)	1 (1,39)	0	0
Mucho peor		15 (8,11)	5 (4,39)	2 (2,78)	1 (1,82)	2 (6,67)
Peor	-	36 (19,46)	20 (17,54)	9 (12,50)	7 (12,73)	3 (10,00)
Igual		105 (56,76)	59 (51,75)	32 (44,44)	23 (41,82)	10 (33,33)
Mejor		28 (15,14)	29 (25,44)	28 (38,89)	24 (43,64)	15 (50,00)
Mucho mejor o Excelente		-	p = 0,17	p = 0,35	p = 0,98	p = 0,59
Paciente respondedor	-	133 (71,89%)	88 (77,19%) p = 0,38	60 (83,33%) p = 0,41	47 (85,45%) p = 0,94	25 (83,33%) p = 1
	Media (IC 95%) (n = 105)	Media (IC 95%) p ^c valor (n = 105)	Media (IC 95%) p ^c valor (n = 51)	Media (IC 95%) p ^c valor (n = 29)	Media (IC 95%) p ^c valor (n = 22)	Media (IC 95%) p ^c valor (n = 10)
ACT total	12,75 (11,96-13,54)	19,35 (18,48-20,22) p < 0,001	20,78 (19,64-21,92) p = 0,056	21,21 (19,70-22,71) p = 0,63	22,32 (20,80-23,84) p = 0,29	22,10 (19,00-25,20) p = 0,75
	n (%) (n = 105)	n (%) p ^c valor (n = 105)	n (%) p ^c valor (n = 51)	n (%) p ^c valor (n = 29)	n (%) p ^c valor (n = 22)	n (%) p ^c valor (n = 10)
ACT total						
Asma mal controlada	76 (72,38)	22 (18,33)	6 (12,12)	4 (9,30)	1 (6,45)	1 (13,33)
Asma parcialmente controlada	22 (20,95)	21 (20,83)	11 (16,67)	4 (11,63)	2 (6,45)	1 (6,67)
Asma bien controlada	7 (6,67)	62 (60,83) p < 0,001	34 (71,21) p = 0,40	21 (79,07) p = 0,77	19 (87,10) p = 0,54	8 (80,0) p = 0,78
USO DE RECURSOS	Media (IC 95%) (n = 186)	Media (IC 95%) p ^c valor (n = 105)	Media (IC 95%) p ^c valor (n = 51)	Media (IC 95%) p ^c valor (n = 29)	Media (IC 95%) p ^c valor (n = 22)	Media (IC 95%) p ^c valor (n = 10)
N.º de visitas a urgencias hospitalarias	0,96 (0,77-1,15)	0,30 (0,19-0,41) p < 0,001	0,11 (0,03-0,18) p = 0,02	0,11 (0,02-0,20) p = 0,92	0,04 (0-0,09) p = 0,28	0,03 (0-0,10) p = 0,95
N.º de visitas a urgencias AP	2,01 (1,68-2,34)	0,68 (0,47-0,89) p < 0,001	0,35 (0,21-0,49) p = 0,02	0,22 (0,11-0,33) p = 0,51	0,22 (0,05-0,39) p = 0,53	0,23 (0,02-0,45) p = 0,79
N.º de ingresos hospitalarios	0,49 (0,36-0,62)	0,14 (0,06-0,22) p < 0,001	0,09 (0,03-0,17) p = 0,69	0,12 (0-0,25) p = 0,82	0,04 (0-0,09) p = 0,42	0,07 (0-0,20) p = 0,98
Duración de estancia hospitalaria [días]	3,28 (2,29-4,27)	1,05 (0-43) p < 0,001	0,82 (0-34) p = 0,36	0,75 (0-23) p = 0,40	0,24 (0-10) p = 0,21	0,43 (0-13) p = 0,49
N.º de visitas médicas no programadas AP	1,43 (1,13-1,73)	0,45 (0,32-0,57) p < 0,001	0,27 (0,17-0,37) p = 0,22	0,15 (0,05-0,25) p = 0,10	0,16 (0,04-0,29) p = 0,94	0,40 (0,13-0,67) p = 0,09
N.º de visitas médicas no programadas especialista	0,55 (0,36-0,74)	0,20 (0,11-0,29) p < 0,001	0,23 (0,11-0,35) p = 0,62	0,11 (0-0,24) p = 0,05	0,09 (0-0,24) p = 0,64	0,17 (0-0,39) p = 0,25
Días que el paciente ha estado de baja o sin poder asistir al trabajo debido al asma ^d	18,42 (10,19-26,66)	7,64 (0-16,33) p < 0,001	1,98 (0,04-3,92) p = 0,37	1,07 (0-2,73) p = 0,30	0 p = ne	0 p = ne

^aDiferencia entre año preomalizumab y año 1 postomalizumab; ^bdiferencia entre año 1 postomalizumab y año 2 postomalizumab; ^cdiferencia entre año 2 postomalizumab y año 3 postomalizumab; ^ddiferencia entre año 3 postomalizumab y año 4 postomalizumab; ^ediferencia entre año 4 postomalizumab y año 5 postomalizumab; ^fporcentaje respecto al FEV1 teórico; ^gaumento de síntomas con o sin hospitalización que requieren tratamiento con corticoides sistémicos; ^haumento de síntomas que requieren tratamiento con corticoides sistémicos sin hospitalización; ⁱn = 90 pacientes en periodo preomalizumab y n = 88, 49, 29, 25 y 11 pacientes en los años 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente.

ACT: Asthma Control Test; AP: atención primaria; FeNO: fracción espiratoria óxido nítrico; FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; GETE: Global Evaluation of Treatment Effectiveness; IC: intervalo de confianza; IgE: inmunoglobulina E; ne: no evaluable; ppb: partes por billón; UI: unidad internacional. Test estadísticos: prueba χ^2 para variables categóricas y prueba pareada U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y prueba pareada no paramétrica U de Mann-Whitney.

Al año de iniciar el tratamiento con omalizumab, 13 pacientes (6,95%) habían discontinuado el tratamiento. De éstos, ocho pacientes suspendieron el tratamiento por decisión propia, tres por falta de respuesta y dos por efectos adversos (un paciente debido a náuseas y vómitos y otro debido a prurito).

Uso de recursos

La adición de omalizumab originó reducciones significativas en el número de pacientes con prescripción médica de corticoides inhalados a dosis altas, anticolinérgicos, teofilina y corticoides orales. También se observó una reducción significativa de la dosis media de corticoides inhalados administrados a dosis altas (1.006,4 *versus* 752,1 µg/día; $p = 0,004$), agonistas β2-adrenérgicos de acción larga (LABA) (96,1 *versus* 58,7 µg/día; $p < 0,000$), antileucotrienos (7,7 *versus* 6,9 mg/día; $p = 0,008$), anticolinérgicos (72,4 *versus* 6,4 µg/día; $p < 0,000$), teofilina (70,1 *versus* 43,6 mg/día; $p < 0,000$) y corticoides orales (1,7 *versus* 0,8 mg/día; $p = 0,001$). La dosis media de omalizumab por paciente administrada durante el primer año fue de $419,8 \pm 259,86$ mg/mes.

El tratamiento con omalizumab ocasionó una disminución estadísticamente significativa del número de ingresos hospitalarios (0,49 [IC 95%: 0,36-0,62] *versus* 0,14 [IC 95%: 0,06-0,22]; $p < 0,001$), así como del número de visitas médicas no programadas y a urgencias (tanto a AP como hospitalarias). La duración media de las estancias hospitalarias disminuyó de 3,28 días (IC 95%: 2,29-4,27) a 1,05 días (IC 95%: 0,35-1,75) ($p < 0,001$). Esta disminución en el uso de recursos se mantuvo prácticamente constante en los siguientes cuatro años, a excepción del número de visitas a urgencias entre el primer y segundo año (Tabla 1).

Calidad de vida

Tras el primer año de tratamiento se observó un incremento clínico y estadísticamente significativo en la calidad de vida de los pacientes tratados con omalizumab, evaluada mediante las cuatro dimensiones y la puntuación

global del cuestionario MiniAQLQ (3,26 puntos [IC 95%: 2,88-3,63] *versus* 4,92 puntos [IC 95%: 4,42-5,43]; $p < 0,001$). Asimismo, se observaron mejoras estadísticamente significativas en las cuatro dimensiones del cuestionario *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) y en su escala visual analógica (47,96 puntos [IC 95%: 43-52] *versus* 70,33 puntos [IC 95%: 64-75]; $p < 0,001$). El tratamiento con omalizumab también produjo un incremento significativo de los AVAC durante el primer año de tratamiento, de 0,61 (IC 95%: 0,54-0,68) a 0,81 (IC 95%: 0,74-0,88) ($p < 0,001$) (Tabla 2).

Costes

Se observó un descenso estadísticamente significativo del coste anual medio de recursos utilizados entre el periodo preomalizumab y postomalizumab (1.768,08 € [IC 95%: 1.410,00-2.256,12] *versus* 822,31 € [IC 95%: 609,44-1.240,50]; $p = 0,001$). Disminuyó el coste anual de exacerbaciones, de visitas a urgencias, de ingresos hospitalarios y de visitas médicas no programadas.

El coste farmacológico anual derivado del uso de corticoides inhalados, LABA, antileucotrienos, anticolinérgicos, teofilina y corticoides orales se redujo significativamente durante el periodo postomalizumab. El coste medio de omalizumab por paciente/año fue de 11.472,14 € (IC 95%: 10.513,52-12.536,62). En el periodo postomalizumab también disminuyó la media de costes indirectos por paciente de 714,95 € (IC 95%: 459,28-1.160,46) a 398,42 € (IC 95%: 155,12-958,43) ($p < 0,001$). En relación con los costes directos e indirectos, se detectaron reducciones, sin ser estadísticamente significativas en los siguientes cuatro años después del primer año de tratamiento con omalizumab (Tabla 3).

Análisis de la relación coste-efectividad y coste-utilidad

La RCEI por costes directos fue de 1.858,84 € (IC 95%: 1.084,72-3.137,62) por exacerbación evitada y de 4.737,42 € (IC 95%: 3.590,60-

Tabla 2. Resultados del cuestionario EQ-5D y AVAC en los periodos preomalizumab y primer año postomalizumab

Dimensiones del EQ-5D	Periodo preomalizumab (n = 46) n (%)	Periodo postomalizumab (1.º año) (n = 46) n (%)	Valor p
Movilidad			
No tengo problemas para caminar	9 (19,57%)	25 (54,35%)	0,001
Tengo algunos problemas para caminar	37 (80,43%)	21 (45,65%)	
Tengo que estar en la cama	0	0	
Cuidado personal			
No tengo problemas con el cuidado personal	25 (54,35%)	35 (76,09%)	0,048
Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	20 (43,48%)	11 (23,91%)	
Soy incapaz de lavarme o vestirme	1 (2,17%)	0	
Actividades cotidianas			
No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	10 (21,74%)	28 (60,87%)	< 0,001
Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	34 (73,91%)	16 (34,78%)	
Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	2 (4,35%)	2 (4,35%)	
Dolor/Malestar			
No tengo dolor ni malestar	14 (30,43%)	31 (67,39%)	< 0,001
Tengo moderado dolor o malestar	32 (69,57%)	15 (32,61%)	
Tengo mucho dolor o malestar	0	0	
Ansiedad/Depresión			
No estoy ansioso ni deprimido	16 (34,78%)	31 (67,39%)	< 0,001
Estoy moderadamente ansioso o deprimido	25 (54,35%)	14 (30,43%)	
Estoy muy ansioso o deprimido	5 (10,87%)	1 (2,17%)	
Escala visual analógica			
Media (IC del 95%)	47,96 (43,55-52,36)	70,33 (64,95-75,71)	< 0,001
AVACs			
Media (IC del 95%)	0,61 (0,54-0,68)	0,81 (0,74-0,88)	< 0,001

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions.

Test estadísticos: prueba χ^2 para variables categóricas y prueba pareada U de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

Tabla 3. Costes directos e indirectos anuales por paciente en los periodos preomalizumab y postomalizumab

Costes anuales	Periodo preomalizumab (n = 186) Media (IC 95%)	Periodo postomalizumab				
		Año 1 (n = 186) Media (IC 95%) p ^a valor	Año 2 (n = 114) Media (IC 95%) p ^a valor	Año 3 (n = 73) Media (IC 95%) p ^a valor	Año 4 (n = 55) Media (IC 95%) p ^a valor	Año 5 (n = 30) Media (IC 95%) p ^a valor
Costes directos €	3.631,54 (2.917,93-6.056,63)	13.375,48 (12.377,11-14.567,84) p < 0,001	12.670,35 (11.432,40-14.163,50) p = 0,39	12.629,50 (11.121,42-14.611,50) p = 0,70	12.136,97 (10.610,34-14.301,54) p = 0,87	11.226,21 (9.973,71-13.334,06) p = 0,99
Recursos €	1.768,08 (1.410,00-2.256,12)	822,31 (609,44-1.240,50) p = 0,001	641,24 (452,05-1.108,46) p = 0,01	601,71 (389,80-1.085,46) p = 0,62	358,71 (269,18-681,87) p = 0,29	444,50 (250,80-1.196,98) p = 0,73
Exacerbaciones ^f €	22,88 (18,54-30,21)	5,98 (4,67-7,98) p < 0,001	4,24 (3,09-5,89) p = 0,12	3,81 (2,41-6,20) p = 0,47	3,03 (1,88-4,81) p = 0,88	3,62 (1,75-6,88) p = 0,86
Visitas a urgencias hospitalarias €	174,99 (141,75-211,52)	54,74 (37,15-78,21) p < 0,001	19,14 (7,97-35,09) p = 0,02	19,93 (4,98-39,85) p = 0,92	6,61 (0-16,53) p = 0,28	6,06 (0-18,18) p = 0,95
Visitas a urgencias AP €	199,22 (169,31-233,94)	67,83 (51,27-92,93) p < 0,001	34,86 (22,66-50,54) p = 0,02	21,77 (12,25-32,66) p = 0,51	21,67 (9,03-41,54) p = 0,53	23,18 (6,62-46,36) p = 0,79
Ingresos hospitalarios €	1.270,92 (943,82-1.726,12)	406,28 (210,43-793,53) p < 0,001	316,14 (135,97-771,65) p = 0,72	291,97 (90,25-764,44) p = 0,80	91,60 (0-352,30) p = 0,42	167,93 (0-503,78) p = 0,98
Visitas médicas no programadas AP €	54,77 (44,68-67,95)	17,09 (12,56-22,24) p < 0,001	10,42 (6,72-14,45) p = 0,22	5,77 (2,62-9,97) p = 0,10	6,27 (2,09-11,14) p = 0,10	15,32 (6,38-25,53) p = 0,09
Visitas médicas no programadas al especialista €	45,30 (31,98-64,40)	16,43 (10,21-25,31) p < 0,001	18,84 (10,14-30,43) p = 0,62	9,05 (2,23-24,90) p = 0,05	7,51 (0-30,04) p = 0,64	13,77 (2,75-41,30) p = 0,25
Enfermería (omalizumab) €	-	253,96 (243,91-265,81) -	237,61 (220,08-253,19) p = 0,09	249,40 (228,11-267,65) p = 0,38	222,03 (193,77-238,17) p = 0,09	214,62 (177,62-236,83) p = 0,71
Farmacológicos	1.863,45 (1.285,42-4.218,46)	12.553,17 (11.628,66-13.692,66) p < 0,001	12.029,11 (10.870,28-13.457,73) p = 0,62	12.027,8 (10.575,95-13.977,73) p = 0,68	11.778,25 (10.255,49-13.926,26) p = 0,98	10.781,70 (9.583,98-12.865,50) p = 0,98
CI – dosis media €	77,97 (55,09-107,87)	107,38 (81,60-137,76) p = 0,015	110,68 (79,76-151,97) p = 0,76	121,60 (82,94-175,89) p = 0,54	118,55 (58,75-215,57) p = 0,87	121,95 (58,75-215,57) p = 0,76
CI – dosis altas €	713,97 (650,50-777,40)	546,27 (480,13-616,59) p < 0,001	513,67 (429,13-601,70) p = 0,57	487,82 (393,45-588,40) p = 0,81	434,20 (320,78-566,91) p = 0,39	404,51 (286,04-509,83) p = 0,94
LABA €	645,59 (79,96-3.422,83)	65,65 (47,05-94,53) p = 0,020	93,03 (64,21-140,01) p = 0,18	68,69 (40,90-104,47) p = 0,48	56,61 (29,51-93,44) p = 0,71	43,13 (10,63-86,88) p = 0,51
Antileucotrienos €	203,01 (183,69-222,71)	176,40 (158,07-194,51) p = 0,004	187,12 (163,36-209,72) p = 0,47	182,37 (153,06-208,43) p = 0,92	162,09 (127,51-198,84) p = 0,31	158,49 (103,02-206,04) p = 0,89
Anticolinérgico €	212,30 (174,40-250,74)	179,80 (140,91-245,94) p = 0,002	179,08 (126,43-281,86) p = 0,70	130,40 (85,77-190,47) p = 0,69	159,72 (101,55-237,00) p = 0,55	143,84 (63,93-207,77) p = 0,80
Teofilina €	5,53 (3,89-7,76)	3,38 (2,05-5,77) p = 0,005	2,24 (1,01-4,48) p = 0,49	3,04 (1,14-6,50) p = 0,90	2,48 (0,68-6,04) p = 0,83	3,88 (1,07-9,88) p = 0,66
Corticoides orales €	5,08 (3,29-7,88)	2,20 (1,22-3,84) p = 0,001	0,90 (0,37-2,27) p = 0,44	0,53 (0-1,96) p = 0,15	1,15 (0-3,85) p = 0,77	0,23 (0-0,69) p = 0,93

Tabla 3 (cont.). Costes directos e indirectos anuales por paciente en los periodos preomalizumab y postomalizumab

Costes anuales	Periodo preomalizumab (n = 186) Media (IC 95%)	Periodo postomalizumab				
		Año 1 (n = 186) Media (IC 95%) p ^a valor	Año 2 (n = 114) Media (IC 95%) p ^b valor	Año 3 (n = 73) Media (IC 95%) p ^c valor	Año 4 (n = 55) Media (IC 95%) p ^d valor	Año 5 (n = 30) Media (IC 95%) p ^e valor
Omalizumab €	-	11.472,14 (10.513,52- 12.536,62) -	10.942,38 (9.827,76- 12.380,59) p = 0,57	11.033,33 (9.489,23- 12.886,26) p = 0,78	10.843,45 (9.315,67- 13.041,94) p = 0,93	9.905,67 (8.676,00- 11.818,49) p = 0,87
Costes indirectos €	714,95 (459,28- 1.160,46)	398,42 (155,12-958,43) p < 0,001	364,79 (55,27-1.804,68) p = 0,56	446,83 (18,64-2.245,68) p = 0,54	0 p = ne	0 p = ne
Coste total €	4.343,24 (3.552,45- 6.719,77)	13.753,87 (12.705,36- 15.066,53) p < 0,001	13.035,14 (11.685,36- 14.840,08) p = 0,22	13.076,33 (11.365,40- 15.529,45) p = 0,64	12.136,97 (10.628,78- 14.340,99) p = 0,85	11.226,21 (9.989,44- 13.348,05) p = 0,99

^aDiferencia entre año preomalizumab y año 1 postomalizumab; ^bdiferencia entre año 1 postomalizumab y año 2 postomalizumab; ^cdiferencia entre año 2 postomalizumab y año 3 postomalizumab; ^ddiferencia entre año 3 postomalizumab y año 4 postomalizumab; ^ediferencia entre año 4 postomalizumab y año 5 postomalizumab; 'sin visita ni hospitalización.

AP: atención primaria; CI: corticoides inhalados; IC: intervalo de confianza; LABA: agonistas β 2-adrenérgicos de acción larga; ne: no evaluable.

Test estadísticos: prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

6.208,86) por incremento de 3 puntos del ACT; la RCUI por AVAC fue de 53.755,34 € (IC 95%: 40.663,14-72.497,39). Incluyendo los costes indirectos, la RCEI fue de 1.789,28 € (IC 95%: 1.019,13-3.038,12) por exacerbación evitada y de 4.569,38 € (IC 95%: 3.442,86-6.075,05) por incremento de 3 puntos del ACT; la RCUI por AVAC fue de 50.239,98 € (IC 95%: 37.209,88-68.923,84) (Tabla 4).

Discusión

La eficacia y perfil de seguridad favorable de omalizumab como tratamiento adicional a los corticoides inhalados y LABA en pacientes con asma grave no controlada han sido extensamente documentados en la literatura¹⁶⁻¹⁹. En el presente estudio, tras un periodo de 12 meses de tratamiento con omalizumab, se observó un incremento medio de 6,6 puntos en el ACT (51,8% de los pacientes) y una reducción media de 5,2 exacerbaciones anuales (69,7% de los pacientes) en comparación con los datos obtenidos durante el año previo al uso de omalizumab. Estos resultados coinciden con datos de ensayos clínicos y estudios observacionales que han demostrado que el tratamiento con omalizumab se asocia a una reducción relativa del número de exacerbaciones del 25% al 75%^{13,16-18,20} y a un incremento de la puntuación del ACT en un 41,9-60% de los pacientes^{13,18,21}. Por otra parte, los resultados favorables obtenidos en la mejoría de la calidad de vida también son consistentes con resultados de estudios previos^{18,22}. Concretamente, observamos mejorías en las puntuaciones de los cuestionarios MiniAQLQ (incremento de 1,66 puntos, 50,9% de los pacientes) y cuatro dimensiones del EQ-5D, así como un incremento significativo de 0,20 AVAC (32,8% de los pacientes) durante el primer año de tratamiento.

La mayoría de los estudios que evalúan el impacto farmacoeconómico y en el uso de recursos de omalizumab han sido realizados con muestras pequeñas de pacientes^{10,11,23} o han basado sus resultados en datos de eficacia obtenidos en ensayos clínicos^{24,25}. En este aspecto, este es el primer estudio de evaluación farmacoeconómico multicéntrico y con un número considerable de pacientes realizado en condiciones de práctica clínica en España. Los resultados relevantes incluyen una RCEI de 1.789,28 € por exacerbación evitada y de 4.569,38 € por incremento de 3 puntos del ACT. En estudios previos en nuestro ámbito se había descrito una RCEI que oscilaba entre 462 € y 1.131 € por exacerbación evitada y de 4.124,79 € por incremento de 3 puntos en el ACT^{10,11}. En varios estudios se ha observado un coste entre 23.880 € y 56.091 € por cada AVAC ganado^{10,24,26}, lo que concuerda con los resultados de 50.239,98 € obtenidos en este trabajo.

Se ha descrito que el 22% de los costes asociados al asma grave no controlada puede atribuirse a costes indirectos²⁷. En este sentido, los resultados de este estudio también muestran una disminución de los costes indirectos (316,53 €), así como de los costes directos derivados de las exacerbaciones, visitas e ingresos hospitalarios (945 €). Este estudio constituye el primero en analizar el impacto farmacoeconómico de omalizumab a medio plazo. Tras el primer año de tratamiento, la evolución clínica, el uso de recursos y los costes se mantuvieron prácticamente constantes en los siguientes cuatro años, lo que podría interpretarse como efectividad clínica sostenida de omalizumab y eficiencia a medio plazo.

Algunas de las limitaciones del estudio son la falta de registros clínicos más allá del primer año de tratamiento con omalizumab, así como el número

Tabla 4. Ratio coste-efectividad y coste-utilidad incremental considerando los costes directos y totales

	Ratio coste-efectividad incremental (IC 95%)	N
Coste por exacerbación evitada ^a		
Directos	1.858,84 (1.084,72-3.137,62)	186
Totales (directos + indirectos)	1.789,28 (1.019,13-3.038,12)	
Coste por incremento de 3 puntos en el <i>Asthma Control Test</i>		
Directos	4.737,42 (3.590,60-6.208,86)	105
Totales (directos + indirectos)	4.569,38 (3.442,86-6.075,05)	
	Ratio coste-utilidad incremental (IC 95%)	
Coste por años de vida ajustados por calidad		
Directos	53.755,34 (40.663,14-72.497,39)	46
Totales (directos + indirectos)	50.239,98 (37.209,88-68.923,84)	

^aExacerbación con o sin visita a urgencia u hospitalización.

IC: intervalo de confianza.

reducido de pacientes ($n = 46$) en que se basó el análisis de coste-utildad por la falta de datos retrospectivos sobre calidad de vida. Previamente, Levy *et al.*¹⁰ describieron una RCUI de 26.864,89 € por AVAC ganado, considerando sólo los costes directos. Sin embargo, en nuestro estudio hemos evaluado el coste por AVAC ganado con omalizumab teniendo en cuenta los costes indirectos, cuya aproximación se realizó en base al método del capital humano, considerando que el salario refleja la productividad del trabajador¹⁴, y los costes salariales procedentes de los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística. Cabe destacar que la validez externa del estudio podría estar limitada a los sistemas de salud de otros países con características organizativas diferentes, así como a las realizadas en otras comunidades autónomas nacionales.

En resumen, los resultados obtenidos en este estudio indican que los pacientes tratados con omalizumab, además de experimentar una mejoría clínica sostenida e incrementar el número de AVAC, requerían una menor atención sanitaria, consumían menos recursos sanitarios y presentaban un menor coste por pérdida de productividad. Estos resultados son clínicamente relevantes y deben tenerse en cuenta en la práctica diaria a la hora de elegir un tratamiento eficaz y costo-eficiente para pacientes con asma grave.

Financiación

Este trabajo ha contado con financiación de Novartis Farmacéutica S. A.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al equipo de GOC *Networking* por su soporte y colaboración en el desarrollo de este estudio.

Conflicto de intereses

Eva Martínez-Moragón declara subvenciones de Novartis durante la realización del estudio. Inmaculada Lluch Tortajada declara honorarios personales de GSK, ALK, Astra, Menarini y Boehringer, así como honorarios personales y otros de Novartis fuera del trabajo enviado. Patricia García Sidro declara honorarios personales por reuniones científicas, consejos científicos, participación en estudios clínicos o redacción para publicaciones de (en orden alfabético) Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer y Takeda.

Aportación a la literatura científica

Este estudio confirma la efectividad de omalizumab como tratamiento adicional en el asma grave.

La disminución de costes tras omalizumab podría ayudar en la elección de tratamientos para el asma grave.

Anexo 1

Grupo de trabajo del estudio Impacto Farmacoeconómico del Uso de Omalizumab:
 Frederik Tatay. Servicio de Neumología, Hospital de Vinaroz, Castellón. España.
 Pablo Catalán. Servicio de Neumología, Hospital de Requena, Valencia. España.
 Patricia García-Sidro. Servicio de Neumología, Hospital de la Plana, Castellón. España.
 Concha Pellicer. Servicio de Neumología, Hospital de Gandía, Valencia. España.
 María José Bueso. Servicio de Neumología, Hospital General de Castellón, Castellón. España.
 Amparo Lloris. Servicio de Neumología, Hospital de Sagunto, Valencia. España.
 Laura Romero. Servicio de Neumología, Hospital General de Castellón, Castellón. España.
 Cristina Miralles. Servicio de Neumología, Hospital de Gandía, Valencia. España.
 Paola Ordóñez. Servicio de Neumología, Hospital de Gandía, Valencia. España.
 José Vicente Giménez Soler. Servicio de Neumología, Hospital de la Plana, Castellón. España.
 Pedro Landete. Servicio de Neumología, Hospital Sant Joan, Alicante. España.
 Javier Berraondo. Servicio de Neumología, Hospital General, Valencia. España.

Bibliografía

- Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, *et al.* Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(5):235-46.
- Global Initiative of Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Wisconsin; 2018 [consultado 24/7/2018]. Disponible en: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Guía Española para el Manejo del Asma [GEMA 4.2] [Internet]. Madrid: Ed. Luzan. [consultado 17/5/2018]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- López-Viña A, Giner J, Molina J, Palicio J, Plaza J, Quintano JA, *et al.* Multidisciplinary Consensus on the Nonadherence to Clinical Management of Inhaled Therapy in Spanish asthma patients. *Clin Ther.* 2017;39(8):1730-45.
- Lin CH, Cheng SL. A review of omalizumab for the management of severe asthma. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2369-78.
- Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1(1):CD003559.
- Corren J, Kavati A, Ortiz B, Vegesna A, Colby JA, Ruiz K, *et al.* Patient-reported outcomes in moderate-to-severe allergic asthmatics treated with omalizumab: a systematic literature review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(1):65-80.
- Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, *et al.* Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8191.
- Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, *et al.* Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17(52):1-342.
- Levy AN, García A Ruiz AJ, García-Agua Soler N, Sanjuán MV. Cost-effectiveness of omalizumab in severe persistent asthma in Spain: a real-life perspective. *J Asthma.* 2015;52(2):205-10.
- Vennera MC, Valero A, Uría E, Forné C, Picado C. Cost-Effectiveness Analysis of Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Asthma in Real Clinical Practice in Spain. *Clin Drug Investig.* 2016;36(7):567-78.
- Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):719-23 e1.
- Vennera MC, Pérez de Llano L, Bardagi S, Ausin P, Sanjuas C, González H, *et al.* Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry-some new approaches. *J Asthma.* 2012;49(4):416-22.
- Gisbert R. Economía y salud: economía, gestión económica y evaluación económica en el ámbito sanitario. Madrid: Elsevier; 2002.
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios eSalud [base de datos en Internet]. Oblikue Consulting, S. L.; 2012 [consultado 10/9/2015]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes>
- Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, *et al.* Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154(9):573-82.
- Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma.* 2012;49(2):144-52.
- Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, *et al.* Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma.* 2013;50(5):529-36.
- Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alesandrini A, *et al.* Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* 2010;104(10):1410-6.

20. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rudiger S, Stoiber KM, Thielen A, *et al.* Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J.* 2012;6(4):215-27.
21. De Llano LP, Vennema MC, Álvarez FJ, Medina JF, Borderías L, Pellicer C, *et al.* Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma.* 2013;50(3):296-301.
22. Vieira T, de Oliveira JF, da Graca Castel-Branco M. Short and long-term quality of life and asthma control with omalizumab therapy in a real life setting in Portugal. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(1):3-10.
23. Padulles Zamora N, Comas Sugranes D, Mendez Cabaleiro N, Figueras Suriol A, Jodar Masanes R. Retrospective analysis of omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Farm Hosp.* 2013;37(5):399-405.
24. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandstrom T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(9):1765-76.
25. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy.* 2010;65(9):1141-8.
26. Dal Negro RW, Tognella S, Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J Asthma.* 2012;49(8):843-8.
27. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, *et al.* The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med.* 2013;13:15.